

Protein metabolism and nutritional requirements in critically ill children = Eiwitmetabolisme en voedingsbehoefte van ernstig zieke kinderen

Citation for published version (APA):

van Waardenburg, D. A. (2008). *Protein metabolism and nutritional requirements in critically ill children = Eiwitmetabolisme en voedingsbehoefte van ernstig zieke kinderen*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080918dw>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20080918dw](https://doi.org/10.26481/dis.20080918dw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

Voeding is een essentieel onderdeel van de klinische behandeling van ernstig zieke zuigelingen en kinderen. Ziekte gerelateerde ondervoeding komt frequent voor bij pediatrie intensive care patiënten en is geassocieerd met verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Ziekte gerelateerde ondervoeding wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt door de ingrijpende veranderingen van het eiwit- en aminozuurmetabolisme die optreden tijdens een ernstige ziekte. Deze veranderingen worden gekenmerkt door een verhoogde spiereiwitafbraak, een negatieve stikstofbalans en afname van de vet vrije massa. Deze katabole respons wordt verergerd door een insufficiënte inname van eiwitten en calorieën door het inadequaet voorschrijven en toedienen van voeding door de medische en verpleegkundige staf.

De belangrijkste doelen van het voeden van ernstig zieke kinderen zijn: 1) tegengaan van eiwitkatabolisme en verlies van vetvrije massa door het stimuleren van eiwitsynthese en/of het afremmen van eiwitafbraak; 2) voorkomen van ondervoeding maar ook overvoeding; 3) bevorderen van ziekteherstel en bevorderen van de normale groei en ontwikkeling.

De optimale hoeveelheid voeding die aan ernstig zieke kinderen toegediend moet worden om deze doelen te bereiken is niet bekend maar verschilt van die van gezonde kinderen en verandert tijdens het beloop van de ziekte. Om de voedingsbehoefte van ernstig zieke kinderen te kunnen bepalen is meer inzicht nodig in de veranderingen van het eiwit- en aminozuurmetabolisme tijdens ernstige ziekte en in de effecten van voedingsinterventies zowel in de acute fase van de ziekte als tijdens de herstelperiode.

Hoofdstuk 1 beschrijft diverse aspecten van ziekte gerelateerde ondervoeding in ernstig zieke kinderen en het belang van adequate voeding.

Hoofdstuk 2 geeft een algemeen overzicht van de belangrijkste aspecten van eiwit- en aminozuurmetabolisme in gezondheid en tijdens ernstige ziekte. Tevens wordt een beschrijving gegeven van methoden die gebruikt kunnen worden om bij ernstig zieke kinderen het eiwit- en aminozuurmetabolisme te onderzoeken en de effecten van (voeding)interventies te evalueren.

Het meten van het eiwitmetabolisme op lichaamsniveau bij kinderen is moeilijk aangezien de methoden die meestal gebruikt worden invasief zijn en daarom door kinderen of de ouders vaak niet geaccepteerd worden. **Hoofdstuk 3** beschrijft een studie waarin we met behulp van een niet invasieve methode, de [^{15}N]glycine-single-oral-dose method, het eiwitmetabolisme op lichaamsniveau hebben bepaald in 4 groepen kinderen: gezonde kinderen, kinderen met longontsteking en ernstig zieke kinderen met meningococcen sepsis (MS). Bij kinderen met MS waren de eiwitturnover, de eiwitsynthese en de eiwitafbraak op lichaamsniveau in de acute fase van de ziekte verhoogd ten opzichte van gezonde kinderen. In de zieke kinderen was de eiwitafbraak hoger dan de eiwitsynthese resulterend in een negatieve netto eiwitbalans. Een nauwe relatie werd gevonden tussen de veranderingen van het eiwitmetabolisme en verschillen in ernst van ziekte uitgedrukt door de pediatric index of mortality (PIM score). De resultaten verkregen met deze niet-invasieve methode

kwamen goed overeen met eerder gepubliceerde studies van ernstig zieke kinderen en volwassenen waarbij gebruikt werd gemaakt van invasieve (intraveneuze) stabiele isotopen methoden. Alhoewel de [^{15}N]glycine-single-oral-dose method grote praktische voordelen heeft ten opzichte van de intraveneuze methoden, dient deze methode nog verder gevalideerd te worden voordat het aanbevolen kan worden voor het bepalen van het eiwitmetabolisme op lichaamsniveau in ernstig zieke kinderen.

Tijdens ernstige acute ziekten treden uitgebreide hormonale en metabole veranderingen op. Deze veranderingen vormen een fysiologische reactie op ernstige stress of letsel waardoor aminozuren worden vrijgemaakt uit spiereiwitten die vervolgens gebruikt worden in andere organen onder andere voor gluconeogenese, synthese van andere eiwitten of gebruikt als energiebron. Hierbij treden hyperglycemie en insuline resistentie vaak hetgeen geassocieerd is met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.

In **Hoofdstuk 4** beschrijven we deze hyperglycemische response bij kinderen met meningococcensepsis met septische (MSS) en zonder shock (MS) met nadruk op de rol van het belangrijkste anabole hormoon, insuline, en inflammatoire mediators. Hyperglycemie kwam frequent voor bij de kinderen met MSS en MS in de eerste 72 uur van de opname waarbij de ernst van de hyperglycemie sterk gerelateerd was aan de ernst van de ziekte, uitgedrukt door de Physiologic Stability Index (PSI). Kinderen met MSS vertoonden hyperglycemie in combinatie met lage plasma insuline concentraties terwijl in kinderen met MS hyperglycemie met normale of verhoogde insuline concentraties werden gezien. De plasma insuline concentraties in beide groepen vertoonden daarbij een sterke maar negatieve correlatie met de plasma concentraties van oplosbare cytokinen receptoren, sTNF-R55 and R75, hetgeen suggereert dat de pro-inflammatoire cytokinen een remmend effect hebben op de insuline secretie. De relatie tussen de insuline concentraties en de ernst van de ziekte werd ook geïllustreerd door de sterke negatieve correlatie tussen insuline en de PSI. Onze bevinding van hypoinsulinemische hyperglycemiën en verhoogde insulinegevoeligheid bij kinderen met MSS in de acute fase van de ziekte impliceert dat deze kinderen een verhoogd risico hebben op hypoglycemiën wanneer intensieve insuline therapie wordt toegepast.

Het eiwit- en aminozuurmetabolisme bij ernstig zieke kinderen kan ook worden onderzocht door het bepalen van de aminozuurconcentraties in plasma. Plasma aminozuur concentraties worden bepaald door de instroom van aminozuren vanuit eiwitafbraak en eiwitname en door de uitstroom van aminozuren door eiwitsynthese en aminozuur oxidatie en vormen daardoor een afspiegeling van deze onderliggende metabole processen en kunnen een ook indicatie geven van specifieke aminozuurtekorten en behoeften. In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de plasma aminozuurconcentraties bij opname (acute fase) en tijdens de klinische behandeling (herstelfase) van ernstig zieke kinderen met verschillende onderliggende ziekten (virale bronchiolitis, accidenteel of chirurgisch trauma en sepsis) met de nadruk op de aminozuren arginine and citrulline, die een sleutelrol vervullen in vele metabole processen in ziekte en gezondheid. De acute fase van ernstige ziekte was gekenmerkt

door verlaagde plasma concentraties van verschillende aminozuren maar vooral arginine, citrulline and glutamine. In de herstelfase stegen deze concentraties weer naar normale waarden. De daling van de plasmaconcentraties van arginine, citrulline en glutamine was sterk gerelateerd aan de ernst van de onderliggende ziekte maar vooral aan de ernst van de inflammatoire toestand uitgedrukt in de plasma C-reactive protein (CRP) concentratie. Deze sterke relatie was niet alleen aanwezig in de acute fase maar ook tijdens de herstelfase (op dag 3 en 7). De hoogte van de plasma CRP concentratie gaf een goede indicatie van de plasma arginine en citrulline concentratie bij kinderen met verschillende ziekten en in verschillende fase van hun ziekte. De standaard pediatrische sondevoeding die de kinderen kregen had geen significante invloed op plasma arginine en citrulline concentraties tijdens de herstelfase. Dit geeft aan dat de hoeveelheid arginine en citrulline in deze voeding niet voldoende is om de daling van de plasma arginine en citrulline concentraties te corrigeren.

Hoofdstuk 6 en 7 rapporteren de resultaten van een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij ernstig zieke en beademde zuigelingen met virale bronchiolitis. In dit onderzoek werden de metabole effecten onderzocht van het toedienen van een eiwit- en energieverrijkte zuigelingenvoeding (PE-voeding, samenstelling 2.6 g eiwit en 100 kcal/100ml) in vergelijking met een standaard zuigelingenvoeding (S-voeding, samenstelling 1.4 g eiwit en 67 kcal/100ml) beide toegediend vanaf de vroege fase van de opname (<24 uur).

Hoofdstuk 6 beschrijft de effecten van de twee zuigelingenvoedingen op voedingstolerantie, de hoeveelheid macronutriënten die werden toegediend, de cumulatieve stikstof- en energiebalans, het substraatgebruik (door middel van indirecte calorimetrie), de plasma aminozuurconcentraties en biochemische parameters. De resultaten waren als volgt: 1) beide voedingen werden even goed verdragen; 2) met de PE-voeding kon al op de derde dag van opname een adequate macronutrienten inname en een positieve cumulatieve energiebalans bereikt worden ondanks een vochtbeperking die de meeste zuigelingen hadden; 3) in de PE-groep was de cumulatieve stikstofbalans al op de tweede dag van opname positief en hoger dan in de S-groep hetgeen suggereert dat er al na enkele dagen sprake was van een anabole toestand, een belangrijk doel van voeding bij ernstig zieke kinderen; 4) plasma concentraties van verschillende essentiële aminozuren (vooral de vertakte keten aminozuren) waren hoger in de PE-groep maar nog binnen de normaalwaarden; 5) tekenen koolhydraatovervoeding ($RQ > 1.0$) werden gezien in twee zuigelingen in de PE-groep maar in beide slechts tijdens een enkele meting terwijl plasma concentraties van glucose, insuline and ureum niet verschillend waren tussen de beide groepen. Geconcludeerd wordt dat het toedienen van een eiwit- en calorie verrijkte zuigelingenvoeding aan ernstig zieke zuigelingen vroeg tijdens de opname goed wordt verdragen en veilig is. Het verbetert de macronutrienten inname ondanks vochtbeperking en leidt tot een positieve energie- en stikstofbalans zonder metabole bijwerkingen.

Hoofdstuk 7 beschrijft de effecten van de twee zuigelingenvoedingen op het eiwitmetabolisme op lichaamsniveau en op de splanchnische aminozuurextractie op de

vijfde dag van opname. Hierbij werden oplossingen van stabiele isotopen van phenylalanine and tyrosine gelijktijdig intraveneus en enteraal toegediend. De eiwit- en energieinname tijdens de metingen waren 1.6 g/kg/d en 84 kcal/kg/d in de S-groep (hetgeen overeenkomt met de aanbevolen dagelijks inname van gezonde zuigelingen) en 3.0 g/kg/d en 118 kcal/kg/d in de PE-groep. De resultaten laten zien dat de netto eiwitbalans positief was in de PE--groep (=anabole toestand) en significant hoger dan in de S-groep. Dit werd veroorzaakt door een hogere eiwitsynthese in de PE-groep dan in de S--groep ondanks dat de eiwitafbraak in de PE-groep ook verhoogd was. Hydroxylatie van phenylalanine tot tyrosine (als maat voor de aminozuur-oxidatie) was niet verhoogd in de PE-groep en gaf ook geen stijging van de plasma ureum concentratie hetgeen suggereert dat de eiwitinname niet hoger was dan de aminozuurbehoefte voor eiwitsynthese. De extractie door de darm van de enteraal toegediende phenylalanine was ongeveer 50% en was niet verschillend in beide groepen. Onze resultaten laten zien dat, als men bij gevoede patiënten het eiwitmetabolisme meet met behulp van phenylalanine en tyrosine tracers, rekening dient te worden gehouden met deze extractie omdat anders de eiwitafbraak onderschat wordt en daardoor de netto eiwitbalans overschat wordt.

Geconcludeerd wordt dat een hoge enterale eiwit- en calorieinname vroeg tijdens de opname door middel van eiwit- en energie verrijkte voeding een anabole toestand bereikt kan worden bij ernstig zieke zuigelingen zonder tekenen van eiwitovervoeding. Deze anabole toestand wordt bewerkstelligd door stimulatie van de eiwitsynthese ondanks dat de eiwitafbraak eveneens toeneemt.

Hoofdstuk 8 bespreekt de resultaten van de verschillende studies in samenhang met de bestaande literatuur en wordt ingegaan op de implicaties voor de klinische praktijk. Tevens worden aanbevelingen gedaan voor maatregelen die een anabole toestand in ernstig zieke kinderen kunnen stimuleren. Ook worden suggesties gedaan voor toekomstig onderzoek.

De voornaamste **conclusies** van dit proefschrift zijn:

- De snelheid van eiwitturnover, eiwitsynthese en de eiwitafbraak, gemeten met de [¹⁵N]glycine-single-oral-dose methode, zijn verhoogd in kinderen met meningococcen-sepsis ten opzichte van gezonde kinderen en gerelateerd aan de ernst van de ziekte.
- De [¹⁵N]glycine-single-oral-dose methode heeft praktische voordelen ten opzichte van intraveneuze tracermethoden maar dient nog nader gevalideerd te worden in ernstig zieke kinderen.
- Plasma insuline concentraties en plasma concentraties van de oplosbare cytokine receptoren zijn negatief aan elkaar gecorreleerd. Dit suggereert een remmend effect van de proinflammatoire cytokinen op de insuline secretie.
- In kinderen met acute meningococcen sepsis en septische shock lijkt de normale pathofysiologische respons hyperglycemie op basis van hypoinsulinisme te zijn en niet hyperglycemie op basis van insuline resistentie.
- Plasma arginine en citrulline concentraties zijn laag tijdens de acute fase van ernstig ziekte bij kinderen en normaliseren tijdens herstel.

- De daling van de plasma arginine en citrulline concentraties is sterk gecorreleerd met de ernst van de inflammatie (plasma CRP concentratie) onafhankelijk van de onderliggende ziekte en de fase van de ziekte.
- Vroege enterale toediening aan ernstig zieke zuigelingen van een eiwit- en energieverrijkte voeding wordt goed verdragen, bevordert een adequate macronutriënten inname in de vroege fase van opname en verbetert de energie- en eiwitbalans zonder negatieve metabole effecten.
- Een hoge eiwit- en energieinname van ernstig zieke zuigelingen in de eerste dagen van de opname leidt tot anabolisme door stimulatie van de eiwitsynthese ondanks een gelijktijdige verhoging van de eiwitafbraak en zonder tekenen van eiwitintolerantie.
- Bij het bepalen van het eiwitmetabolisme op lichaamsniveau bij enteraal gevoede kinderen met de phenylalanine en tyrosine methode, dient men rekening te houden met de splanchnische extractie van de phenylalanine in de voeding.